AUS DEM PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUT ZU GÖTTINGEN.

Über die Funktion des Veratrinmuskels bei wechselnder Belastung.

INAUGURAL-DISSERTATION

DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

GEORG-AUGUST-UNIVERSITÄT ZU GÖTTINGEN

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

IN DER

MEDIZIN, CHIRURGIE UND GEBURTSHILFE

VORGELEGT VON

ERICH WÖBBECKE.

LEIPZIG
VERLAG VON F. C. W. VOGEL.
1913.

AUS DEM PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUT ZU GÖTTINGEN.

Über die Funktion des Veratrinmuskels bei wechselnder Belastung.

INAUGURAL-DISSERTATION

DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

GEORG-AUGUST-UNIVERSITÄT ZU GÖTTINGEN

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

IN DER

MEDIZIN, CHIRURGIE UND GEBURTSHILFE

ACAD. LUGD. BAT. BIBL.

VORGELEGT VON

ERICH WÖBBECKE.

LEIPZIG
VERLAG VON F. C. W. VOGEL.
1913.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät zu Göttingen

Referent: Prof. Dr. W. Heubner.

Vorgelegt am 19. November 1912.

Meinen lieben Eltern.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548101_0164

I. Einleitung.

Die eigenartige Reaktion des veratrinisierten, quergestreiften Muskels auf einen einzelnen und einfachen elektrischen Reiz hat bei verschiedenen Forschern den Gedanken erweckt, daß hier ein Schlüssel gegeben sei zu einem tieferen Einblick in die Muskelfunktion. Die bisherigen Untersuchungen, auf deren ausführliche Besprechung ich unter Hinweis auf die von Robert Müller (1) (1908) gegebene Zusammenfassung verzichte, haben zu zwei widersprechenden Auffassungen über die Natur der Veratrinkontraktion geführt, die man vielleicht kurz als „dualistische" und „monistische" kennzeichnen könnte. Nach Bottazzi (2) beantwortet der veratrinisierte Muskel jeden einzelnen Reiz mit zwei verschiedenen kontraktilen Elementen, erstens mit seinem doppelt-brechenden Material, zweitens mit seinem Sarkoplasma. Andere dagegen (in letzter Zeit Lamm (3) uud Hofmann (4)) erklären die Veratrinkurve durch die Annahme tetanischer Kontraktionen unter Voraussetzung eines einzigen funktionierenden Muskelelementes.

Da das Aussehen der Veratrinkurve von verschiedenen Faktoren abhängig ist, so suchte man von jeher durch Prüfung und Feststellung dieser Faktoren der Erkenntnis des Vorganges im Muskel näher zu kommen. Fick und Boehm (5) unterschieden nach v. Bezolds (6) Vorgange drei Grundformen:

1. Die rechtwinklige Kurve, d. h. eine Kurve mit steil ansteigendem und erst schnell, dann langsam wieder abfallendem Schenkel.

2. Die zweigipflige Kurve, bei der nach rascher Zuckung auf dem absteigenden Aste eine neue langsame Zusammenziehung folgt.

3. Die Kurve mit Plateaubildung, eine anfänglich schnelle, darauf langsamer werdende Zusammenziehung, die dann verschieden lange anhält.

Die Beziehungen der Kurven zueinander und die Übergänge von der einen in die andere finden sich bei Mostinsky (7) besonders übersichtlich und systematisch dargestellt: Er ermittelte, daß die zweigipflige Kurve einem niedrigeren Vergiftungsgrade als die eingipflige entspricht. Unter eingipfliger Kurve versteht er dabei die eben unter 3 erwähnte Kurve mit Plateaubildung v. Bezolds usw. Ferner ergaben seine Untersuchungen das wichtige Resultat, daß die Reizfrequenz von fundamentalem Einfluß auf die Kurvenform ist und auch die Reizstärke in Betracht kommt; durch willkürliche Variation eines dieser beiden Faktoren läßt sich oft eine Kurvenform in die andere überführen. Mostinsky stellte seine Versuche am möglichst unverletzten curarisierten Frosch an. Lamm (3) prüfte den Einfluß der Temperatur und verschiedener den Muskel umgebender Flüssigkeiten und konnte auch hierdurch die Kurvenform ändern; im Gegensatz zu dem vorgenannten Untersucher experimentierte er am ausgeschnittenen Muskel. Welche Bedeutung der Faktor der Belastung für die Veratrinkurve hat, ist nach den vorliegenden spärlichen Daten noch nicht recht zu übersehen; da deren Kenntnis jedoch für die Aufklärung der Veratrinwirkung nicht unwichtig sein dürfte, so unternahm ich eine Reihe von Versuchen mit Variation der Belastung.

II. Versuchsanordnung.

Im Anschluß an Mostinsky arbeitete ich am möglichst unverletzten Tier, um den Muskel unter seinen physiologischen Bedingungen zu erhalten, was mir in relativ kurz dauernden Versuchen auf diese Weise am besten erreichbar schien. Bei gut erhaltener Zirkulation gelang es auch, einen gleichmäßigen Vergiftungszustand zu erhalten und den Muskel in Lebensfrische zu prüfen. Die Gründe, die Lamm bewogen, am ausgeschnittenen Muskel zu experimentieren, sind für meine Versuche ohne Bedeutung. Ich wählte zu sämtlichen Versuchen den Gastrocnemius von Rana temporaria, der auch zu den meisten früheren Experimenten verwandt worden ist, präparierte nur, so weit es zur Registrierung erforderlich war, die Achillessehne frei und durchschnitt sie oberhalb ihres Ansatzes am Calcaneus. Bei dieser Präparation ist sehr darauf zu achten, daß kein Blutgefäß ver-

letzt wird, denn, wie sich zeigte, gelang es bei einem derartig beschädigten Präparate nicht, einen stationären Zustand zu bekommen. Es erwies sich deshalb zur Vermeidung jedes Blutverlustes als vorteilhaft, die Sehne unterhalb des Knöchelchens mit glühender Nadel zu durchtrennen. Die Tiere wurden curarisiert (0,02 mg Kalabassen-Curare Merck); nach Mitteilung Lamms (3) soll hierdurch die Veratrinwirkung verstärkt werden, doch ist dies für meine Untersuchungen bedeutungslos, da der Charakter der Veratrinwirkung keine Veränderung dabei erleidet. Zur Fixation der Präparate ohne Zirkulationsstörungen bewährte sich ein Froschpanzer nach Boehm (8). Vergiftet wurde mit einer 0,01 prozentigen neutralen Lösung von Cevadinum purissimum Merck in Salzsäure durch Injektion in den Bauchlymphsack. Die Lösung ist nur kurze Zeit haltbar.

Als Reiz wurde der Induktionsöffnungsschlag einer sekundären Spirale verwandt. Der Schließungsschlag wurde durch eine einfache, der alten Pflügerschen nachgebildete Vorrichtung[1]) abgeblendet. Außer diesem war in den primären Stromkreis noch eine Baltzarsche Unterbrecheruhr eingeschaltet, die eine konstante Reizfrequenz garantierte. Die Zuleitung zum Präparat erfolgte an der Knieklemme und an der Achillessehne. Am Schreibhebel griff diese 2 cm von der Hebelachse an, der lange Hebelarm maß 16 cm. (Achtfache Vergrößerung der Kurven). Belastet wurde direkt an der Sehne, jedoch wurde die angehängte Wagschale bei 10 g Belastung unterstützt, um bei höherer Belastung den Muskel vor Überdehnung zu schützen. Einige Versuche ohne Unterstützung ergaben mir übrigens keine prinzipielle Änderung der Kurvenform. Eine Jaquetsche Uhr notierte die Zeit in 1/5 Sekunden. Die Stromstärke im primären Strom betrug ca. 0,8 Ampère. Der Abstand der sekundären Spirale wurde derart gewählt, daß die Reizstärke eben das Maximum für den unvergifteten Muskel erreichte. Die Reizfrequenz betrug in den meisten Versuchen 30 Sekunden, in einigen 60 Sekunden, ohne daß ich merkliche Unterschiede der Muskelreaktion beim Wechsel zwischen diesen Intervallen beobachtete. Die Temperatur war die des Zimmers, ohne daß sie besonders notiert wurde. Über die wirksame Veratrindosis machte ich die Erfahrung, daß die Jahreszeit von großem Einfluß ist. Während die Sommerfrösche vielfach bei gleichem Gewicht und bei gleicher Giftdosis nach derselben Zeit einen verschiedenen Vergiftungsgrad zeigten, erzielte ich im Winter einheitlichere Resultate

1) Siehe Tigerstedt, Handbuch der physiologischen Methodik, II. Bd., 3. Abt., S. 389. — Beschreibung unserer Vorrichtung erfolgte durch Herrn Prof. Heubner in der Zeitschrift für biologische Technik und Methodik 3, 1913, S. 130.

Mit einer Dosis von 0,02 mg erhielt ich den sogenannten zweigipfligen Kurventyp, und zwar so gut eine Stunde nach der Vergiftung, wie nach 2—3 Stunden. Bei einer Dosis von 0,03 mg erhielt ich nach $^1/_2$ Stunde auch den zweigipfligen Typ, doch nach Ablauf von 1 Stunde und länger, je nach der Giftdosis, den eingipfligen Typ. Die Zahlen können keinen Anspruch auf allgemeine Gültigkeit machen. Eine dritte Grundform, die sich der oben erwähnten rechtwinkligen Kurve anzunähern scheint, möchte ich als Vorstufe zur zweigipfligen einreihen. Ich komme hierauf bei Darstellung meiner Versuche zurück.

Die Belastung des Muskels begann mit einem Gewicht von 10 g und stieg um je 10 g, zuweilen auch schneller — um 20 oder 50 g —, wenn sich charakteristische Änderungen erst bei solchen Unterschieden bemerkbar machten. Am Schluß jeder Versuchsreihe wurde wieder eine Kurve mit der Anfangsbelastung von 10 g aufgezeichnet, um zu kontrollieren, daß sich inzwischen der Grad der Vergiftung nicht geändert hatte, auch keine Erschöpfung eingetreten war. Auffällig war bei einzelnen Versuchen, daß mit außerordentlich geringen Belastungsunterschieden schon typische Veränderungen hervorgerufen wurden, die in anderen Fälle erst durch weit größere Gewichtsdifferenzen erreicht wurden, ohne daß in der Größe des Muskels ein Grund hierfür zu finden gewesen wäre.

III. Experimentelle Resultate.

Ich gehe zur Beschreibung einiger Versuche über, deren wesentlichste Resultate die beigefügten Figuren wiedergeben.

Versuch 1:

Belastungen eines Muskels, der bei 10 g eine Art rechtwinkliger Kurve zeichnet.

Gastrocnemius von Rana temporaria, 35 g Gewicht, 0,02 mg Curare, 0,02 mg Veratrin. Beginn der Aufzeichnungen am Kymographion $^3/_4$ Stunde nach der Injektion. Stromstärke 0,7 Ampère. Rollenabstand der sekundären Spirale 8 cm. Reizfrequenz 30 Sekunden.

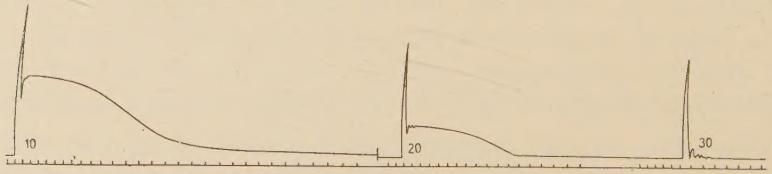

Fig. 1.

Bei 10 g Belastung gibt der Muskel auf einen Reiz eine Kurve, deren steil abfallender Schenkel in halber Höhe plötzlich unterbrochen wird und sich zunächst nur wenig, dann allmählich stärker senkt. Der scheinbar nochmalige Anstieg bei der Abknickung ist durch Hebelschleuderung verursacht und verschwindet fast vollkommen bei 20 g Belastung. Entschieden läßt sich diese Kurve nicht zweigipflig nennen und muß als Vorstufe derselben angesehen werden. Bei 20 g Belastung ist ein erheblicher Unterschied bemerkbar, der Knick im abfallenden Schenkel tritt erst nahe der Abszisse auf, auch hält die Kontraktion nicht so lange an wie vorher. Bei 30 g Belastung ist von einer Veratrinwirkung nichts mehr zu sehen. Der abfallende Schenkel geht steil und ohne Unterbrechung bis zur Anfangshöhe herab. Der Versuch zeigt, daß bei dieser anfänglichen Kurvenform die Rückstandskontraktur durch höhere Belastung weit schneller unterdrückt wird als die schnelle Zuckung.

Versuch 2:

Belastungen eines Muskels, der bei 10 g Belastung Andeutung des zweigipfligen Typus bietet.

Gastrocnemius von Rana temporaria, 40 g Gewicht, 0,02 mg Curare, 0,03 mg Veratrin. Beginn der Registrierung eine Stunde nach der Vergiftung. Stromstärke 0,9 Ampère, Rollenabstand der sekundären Spirale 8 cm, Reizfrequenz 30 Sekunden.

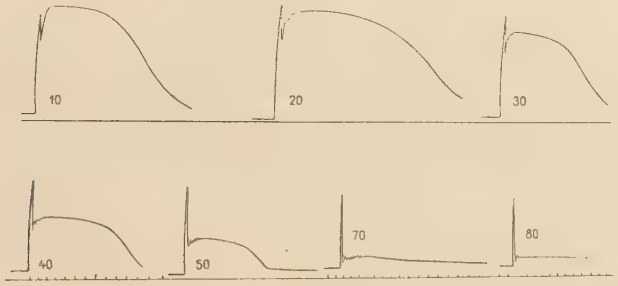

Fig. 2.

Nachdem sich bei 10 g Belastung der Muskel bereits wieder ein wenig ausgedehnt hat, folgt eine neue, kleine Zusammenziehung, die den Grad der ersten sogar etwas überschreitet und in eine allmähliche Ausdehnung übergeht. Bei weiterer Belastung wird mehr und mehr die zweite Kontraktion vor der ersten unterdrückt, und die Kurve nähert sich dem Typus des Versuchs 1. Bei 70 g ist die erste, schnelle Kontraktion noch kräftig vorhanden, während statt der zweiten Kurve fast nur ein Verkürzungsrückstand geblieben ist, der auch bei weiterer Belastung verharrt.

Versuch 3.

Belastungen eines Muskels, der deutlich zweigipflige Kurven liefert.

Gastrocnemius von Rana temporaria, 40 g Gewicht, 0,02 mg Curare, 0,05 mg Veratrin, Beginn der Registrierung ½ Stunde nach der Vergiftung. Stromstärke 0,8 Ampère, Rollenabstand der sekundären Spirale 8 cm. Reizfrequenz 30 Sekunden.

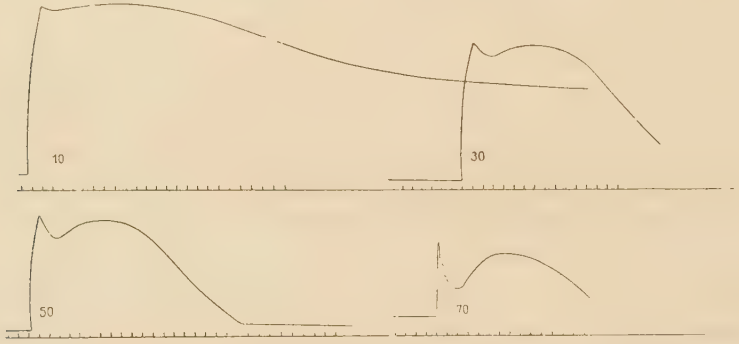

Fig. 3.

Bei diesem Kurventyp kommt zunächst eine schnelle Wiederausdehnung überhaupt nicht zum Ausdruck; nachdem die schnelle Zusammenziehung ihren Höhepunkt erreicht hat, geht die Kurve in fast rechtwinkliger Abknickung in die sogenannte zweite Kontraktion über, die auch in diesem Falle noch um ein geringes höher ist als die erste. Bei höherer Belastung tritt ein neues Moment hervor: Das Plateau wird allmählich durch eine Senkung in zwei Erhebungen geteilt, so daß die letzte der aufgezeichneten Kurven einen ausgesprochenen zweigipfligen Typ zeigt. Die Kurvenbilder höherer Belastung zeigen eine prinzipielle Annäherung an diejenige des Versuchs 2 bei geringer Belastung.

Nicht in jedem Falle bewirkt die höhere Belastung eine derartige Veränderung des Plateaus. Bei verschiedenen Versuchen, bei denen sich offenbar der Muskel schon in einem höheren Stadium der Vergiftnng befand, konnte abgesehen von der Abnahme der Größe der Kurve durch höhere Belastung keine Formänderung herbeigeführt werden. Man wird nicht fehl gehen, in solchen Kurven den Übergang zur nächsten Gruppe zu sehen.

Versuch 4.

Belastungen eines Muskels, der stets nur eine eingipflige Kurve liefert.

Gastrocnemius von Rana temporaria, 40 g Gewicht, 0,02 mg Curare, 0,05 mg Veratrin, Beginn der Registrierung 2 Stunden nach der Vergiftung. Stromstärke 0,8 Ampère, Rollenabstand der sekundären Spirale 7 cm. Reizfrequenz 30 Sekunden.

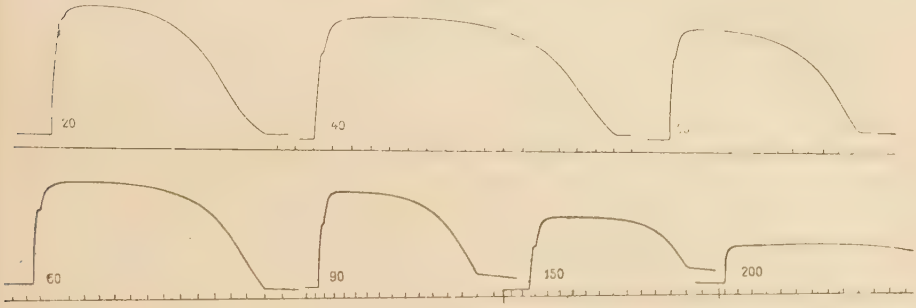

Fig. 4.

Die Kurvenform dieser Reihe entspricht dem höchsten Vergiftungsgrade. Der ansteigende Schenkel besteht aus zwei Abschnitten, einem rascheren ersten und einem etwas weniger steilen zweiten; zwischen beiden findet sich ein Absatz (auch zuweilen als „Nase" bezeichnet). Bei geringer Belastung ist die Kurve durch Hebelschleuderung entstellt, so bei 20 g, mehr noch bei 10 g. Bei weiterer Belastung steigt der Absatz (Nase) gewissermaßen an dem ansteigenden Schenkel herab. Die langsame Kontraktion jedoch ist nicht zu unterdrücken, solange sich der Muskel überhaupt kontrahiert. Das endliche Resultat schwerster Belastung ist eine Kurve mit steil ansteigendem und weit ausgezogenem abfallenden Schenkel. Diese Änderung der Kurve kann nicht anders verstanden werden, als daß die erste Kontraktion im Heben von Gewichten verhältnismäßig schneller versagt als die zweite. Ein Tal entsteht nicht, weil nach Aufhören der ersten Zusammenziehung die zweite nicht nur imstande ist, den Kontraktionsgrad festzuhalten, sondern ihn sogar noch zu steigern.

Daß die „Nase" bei derartigen Kurven in der Tat als Ausdruck für die Höhe der raschen Initialzuckung zu betrachten ist, scheint mir auch ein Vergleich der Versuche 2 und 4 zu lehren. Zufällig scheinen die beiden verwendeten Muskeln einander sehr ähnlich gewesen zu sein, wenigstens liegt die Höhe der Initialspitze der Kurve bei 20 g Belastung für beide nahezu auf gleicher Höhe. Verfolgt man nun die Abnahme dieser Höhe durch die Belastung in Versuch 2 und vergleicht damit das Herabdrücken der Nase in Versuch 4, so ergibt sich ein vollkommener Parallelismus. Am schönsten bringt das die graphische Darstellung zum Ausdruck wie sie Fig. 5 zeigt.

Recht bemerkenswert scheint es mir weiterhin, daß die Erhöhung der Kurve durch die langsame sekundäre Kontraktion in Versuch 4, also von der Nase an gerechnet, eine auffallende Konstanz bei wechselnder Belastung zeigt. Obwohl mir nur eine nachträgliche, relativ rohe Messung der ohne besondere Vorsichtsmaßregeln aufgenommenen Kurven möglich war, sei diese auffallende Tatsache doch zahlenmäßig belegt; denn trotz der nicht anders zu erwartenden großen Fehlerbreite wird es doch gerade dadurch klar, daß diese sekundäre Kurvenhöhe keinen Gang mit der Belastung zeigt.

Die Differenz zwischen Nasen- und maximaler Kurvenhöhe beträgt

für	40 g	Belastung:	ca.	10,5 mm
„	50 g	„	„	7,8 „
„	60 g	„	„	7,2 „
„	90 g	„	„	8,7 „
„	150 g	„	„	7,9 „
(„	200 g	„	„	10,5 „)

Hebelausschlag der Initialzuckung bei verschiedener Belastung in Versuch 2 und 4.

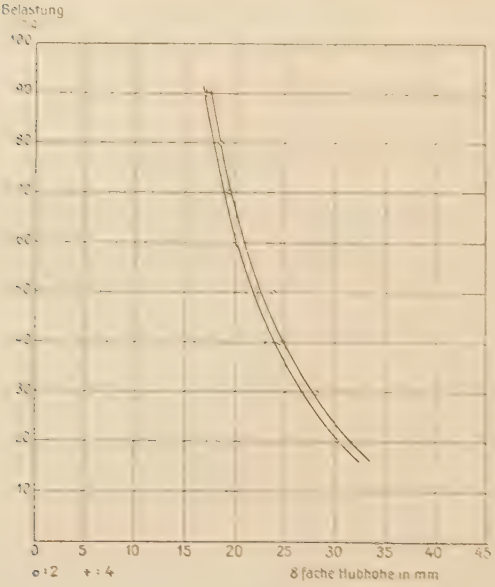

Fig. 5.

IV. Besprechung früherer Untersuchungen.

Ich habe unter den von mir ausgeführten, im Prinzip ähnlich verlaufenen Versuchen diese vier ausgewählt und in bestimmter Anordnung zusammengestellt, weil sie mir am übersichtlichsten alle vor-

kommenden Erscheinungen sowie die wichtigsten Ergebnisse darzulegen scheinen.

In der Literatur findet sich ein einziger Versuch verzeichnet, der auch methodisch ganz mit den meinen in Parallelle zu setzen wäre: er stammt von Overend (9): Bei Belastung eines Veratrinmuskels mit 108 g fand er eine Erniedrigung des zweiten Kurvenabschnittes gegenüber der Belastung mit 8 g, während der Anfangsteil nahezu unverändert blieb. Nach meinen Ergebnissen kann ich diesen Versuch nicht für besonders charakteristisch halten, da wohl eine relativ schwache Vergiftung vorlag. Auffallenderweise spricht Overend an einer anderen Stelle seiner Arbeit die Vermutung aus, daß der von ihm nachgewiesene fördernde „Einfluß des Veratrins auf die absolute Kraft mit seiner Wirkung auf die langsamen Fasern verknüpft" sei. Florence Buchanan (10) arbeitete an ausgeschnittenen Muskeln, die längere Zeit in sehr verdünnten Veratrinlösungen gelegen hatten. Ihr Augenmerk war vor allem auf die Hubhöhe bei verschiedenen Belastungen gerichtet, deren Kulminationspunkt sie stets auf dem zweiten Abschnitt ihrer Kurven fand; ihr wichtigstes Resultat war der Nachweis, daß die Muskeln bei geeigneten Vergiftungsgraden gleiche Lasten auf einfachen Reiz gleich hoch oder sogar höher heben als unvergiftete Muskeln bei Dauerreizung; auch stellte sie mehrfach die paradoxe Erscheinung fest, daß größere Lasten (bei gleichem Reiz) höher gehoben werden als geringere. Mit der Methode der abwechselnden Registrierung isotonischer und isometrischer Zuckungen bestätigte sie ferner, daß die Spannung im Laufe der zweiten Kontraktion über die der Initialzuckung hinauswachsen kann; sie widerlegte damit frühere Versuche von Schenck (11), der das Gegenteil konstatiert hatte; offenbar war, wie bei Overend, die Dosierung ungenügend gewesen.

Meine Ergebnisse dürften also dazu beitragen, Widersprüche früherer Experimentatoren aufzulösen. Auch für künftige Untersuchungen scheint mir die Beachtung der schon von Mostinsky und Lamm so überzeugend dargetanen Tatsache wichtig, daß es zwischen dem Normalzustand des Muskels und der — immerhin noch reversiblen — maximalen Änderung seiner Funktion durch Veratrin (und andere Stoffe) je nach der Giftdosis eine große Reihe von Zwischenzuständen gibt. Zu klaren Begriffen wird man nur dann gelangen können, wenn man vor allem neben dem Normalzustand den zweiten Grenzzustand d. h. die maximale Funktionsänderung berücksichtigt.

V. Physiologische Schlußfolgerungen.

Wie oben gezeigt wurde, vermag sich in diesem Grenzzustand der Veratrinmuskel auf einen einfachen Reiz gegen ein Gewicht noch tonisch zu verkürzen, das er bei gleichem Reiz in rascher Zuckung überhaupt nicht mehr zu heben vermag. Vergleicht man damit die wohl heute noch vorherrschende Ansicht über die tonische Verkürzung des normalen Skelettmuskels, den Tetanus, so wird man keine völlige Befriedigung empfinden. Diese Ansicht pflegt von den Tatsachen der Summation (auch Superposition) einzelner Zuckungen bei kurz aufeinander folgenden Einzelreizen auszugehen und in logischer Fortentwicklung den Tetanus als eine Folge zahlreicher „verschmolzener" Einzelzuckungen zu bezeichnen. Bietet nun auch in der Tat die Vorstellung keine Schwierigkeiten, daß der gleiche kontraktile Mechanismus, der auf einen Reiz hin ein Gewicht bis zu einer gewissen Höhe hob, bei Superposition eines zweiten Reizes dasselbe — auch aus einer anderen Ausgangslage — wiederholt, so scheint es mir weit schwerer begreiflich, daß bei der Veratrinkontraktion ein und derselbe Mechanismus das Gewicht in zwei Absätzen, jedoch nicht nur mit verschiedener Geschwindigkeit, sondern auch mit wesentlich verschiedener „absoluter" Kraft heben sollte. Ohne abstreiten zu wollen, daß sich durchaus Hypothesen bilden lassen, die auch eine solche Deutung ermöglichen würden, drängt sich mir doch gegenüber dieser Erscheinung die dualistische Auffassung der Muskelfunktion auf.

Die von mir gemachte Feststellung entspricht übrigens beinahe einem Postulat dieser dualistischen Auffassung: eine allgemein- und vergleichend-physiologische Betrachtungsweise wird ceteris paribus dem langsameren von zwei kontraktilen Mechanismen die Fähigkeit höherer Kraftleistung zutrauen; wirklich hat auch Robert Müller (1) den oben erwähnten Einzelbefund Overends als Argument gegen die ältere Zweifasertheorie verwendet — die ja nur eine spezielle und etwas zu grobe Form der dualistischen Auffassung darstellte. Natürlich ist aber die Frage einer etwaigen Lokalisation gänzlich unabhängig von einer prinzipiell dualistischen Auffassung der Funktion, des Mechanismus. (Eine Leberzelle z. B. hat gewiß mehr als eine Funktion, ohne daß wir da genauer lokalisieren können). Daher braucht man auch die Hypothese Bottazzis (2) nicht zu akzeptieren, der die Funktion der raschen Zuckung in die quergestreiften Fibrillen, die Funktion der tonischen Zusammenziehung in das Sarkoplasma verlegt; sie hat jedoch sicher manches für sich und scheint mir durch Gegengründe, wie sie

z. B. Robert Müller vorgebracht hat, keineswegs abgetan. Wichtiger ist wohl der Einwand, daß die Existenz doppeltbrechender Fibrillen ein allgemeines Erfordernis für das Zustandekommen gerichteter Kontraktionen überhaupt zu sein scheint und nicht nur da, wo sich die Annahme zweier Mechanismen als notwendig erweist; auch die Vorstellungen über die Muskelkontraktion, wie sie z. B. W. Pauli (12) neuerdings entwickelt hat, sind mit der Hypothese Bottazzis kaum verträglich.

Ich verstehe unter „dualistischer Auffassung" nur die Annahme, daß der Skelettmuskel komplizierter zusammengesetzt ist als der glatte Muskel, insofern er eine Kombination zweier kontraktiler Mechanismen darstellt. Der eine Mechanismus entspricht im Prinzip dem einzigen, den auch der glatte Muskel besitzt, der zweite trägt die Fähigkeit der raschen Zuckung; dieser ist der höher organisierte, er hängt zwar nicht mit der fibrillären Struktur, doch mit der Querstreifung zusammen, tritt bei der Entwicklung später auf und verschwindet bei der Degeneration früher als jener. Im vollentwickelten, normalen Muskel arbeiten beide Mechanismen in exaktester Weise zusammen und greifen aufs feinste ineinander; nur unter gewissen Umständen, z. B. bei der Veratrinvergiftung dissoziieren sie, so daß sie nebeneinander erkennbar werden. Auch kann man unter abnormen Bedingungen die isolierte Funktion des einen der beiden Mechanismen erhalten, was im normalen Leben kaum vorkommen dürfte: eine solche abnorme Bedingung ist zweifellos der einfache elektrische Reiz, der Induktionsschlag, der die kurze Zuckung erzeugt; eine andere Bedingung realisierte Bottazzi (2), indem er den ungereizten Muskel mit einer Lösung von Veratrin berieselte und eine typische tonische, d. h. langsam ansteigende, lang anhaltende und langsam abfallende Kontraktion nach Art eines glatten Muskels beobachtete.

Es bedarf kaum der besonderen Betonung, daß der langsame Mechanismus für das Zustandekommen von Sperrung (Grützner (13)' Noyons und v. Uexküll (14) weit mehr geeignet sein muß als der rasche; er dürfte daher bei der Entstehung „tetanischer" Kontraktionen stets beteiligt sein. Eine Analogie zwischen Veratrinkontraktur und „Tetanus" besteht z. B. darin, daß zuweilen schwerere Gewichte höher gehoben werden als leichtere. Dies ist an „Zuckungen" des Skelettmuskels meines Wissens nie beobachtet worden, während an glatten Muskeln verwandte Erscheinungen vorkommen.

Vielleicht genügt die Annahme zweier Verkürzungs- und nur eines Sperrapparates für den quergestreiften Muskel (also dreier re-

lativ unabhängiger Funktionen). Doch möchte ich nicht versäumen, in diesem Zusammenhang auf eine charakteristische Erscheinung hin zu weisen, die man vielleicht „plötzliche Entsperrung“ nennen könnte: Gelegentlich bemerkt man an einer Veratrinkontraktur ein ganz akutes Erschlaffen, so daß die gezeichnete Kurve einen scharfen Knick erhält, wie etwa folgende Figur schematisch zeigt (gestrichelt der gewöhnliche Verlauf der Kurven).

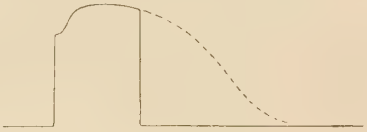

Fig. 6.

Besondere Bedingungen, die das Eintreten dieser „plötzlichen Entsperrung“ begünstigen, habe ich nicht finden können. Doch erwähnt auch Florence Buchanan (10) in einer Anmerkung gleiche Beobachtungen, die sie, wie es scheint, gleich mir besonders leicht am Anfang einer Vergiftung erhob. (Einige der von Mostinsky (7) abgebildeten Kurven zeigen ebenfalls jenen Typus, da aber bei ihm eine Bemerkung darüber fehlt, sind sie wohl durch Anhalten der Registriertrommel zustande gekommen).

Die „plötzliche Entsperrung“ ist eine Art Gegenstück der plötzlichen, ruckartigen Verkürzung. Vielleicht wird auch sie durch die Organisation ermöglicht, die sich morphologisch als Querstreifung ausdrückt. Sicherlich kommt sie auch dem quergestreiften Herzmuskel des Warmblüters zu; die Druckkurven des Herzventrikels, die mit vollkommenen Methoden aufgenommen werden, zeigen bekanntlich steilsten Anstieg (ruckartige Verkürzung), eine länger anhaltende Periode hohen Druckes (Sperrung) und wiederum steilsten Abfall (plötzliche Entsperrung).

Vielleicht trägt ein Bild dazu bei, den prinzipiellen Funktionsunterschied der beiden supponierten Mechanismen zu veranschaulichen, wie es den bekannten Tatsachen im wesentlichen entsprechen dürfte: Die auf einfachen Reiz folgende Zuckung ist offenbar wurfartig[1]), d. h. ein am Muskel hängendes Gewicht sowie die Masse des Muskels selbst erhält nur

1) Neben manchen anderen Tatsachen ist es z. B. die Superposition, die kaum anders zu verstehen wäre; besonders wichtig ist die Feststellung O. Freys, daß bei minimaler Belastung keine Superposition eintritt, sondern einfache und mehrfache Reizung zu gleicher Verkürzung führen; erst höhere Belastung erniedrigt den primären Anstieg. (Arch. f. Anat. u. Physiol. 1887, S. 195).

in einem minimalen Zeitraum einen heftigen Anstoß und fliegt vermöge der Trägheit weiter. Die Bewegung des Gewichts würde also die gleiche sein wie die einer abgeschossenen Kanonenkugel. Dagegen würde die durch den zweiten (tonischen) Mechanismus erzeugte Bewegung etwa der einer in die Lüfte getragenen Kugel entsprechen.

Man könnte sogar das Bild noch weiter ausmalen: ein Freiballon mit der Last der Kugel würde einem Gleichgewicht in einer bestimmten Luftschicht zustreben und in dieser ohne Energieaufwand verharren; dies würde den Muskeln mit maximaler Sperrung (Schließmuskel der Muscheln, Parnas (15), u. a.) entsprechen. Oder die Kugel könnte einem Flugzeug aufgeladen sein, das während der Erhebung chemische Energie verbraucht und daher nach begrenzter Zeit den Boden wieder erreichen muß; so etwa würde der zweite Mechanismus des Skelettmuskels arbeiten, sowie die meisten glatten Muskeln (Cohnheim und v. Uexküll (16)). Absturz der Flugzeuge endlich wäre „plötzliche Entsperrung".

Es kann nicht meine Aufgabe sein, alle die Erscheinungen der Muskelphysiologie zu bezeichnen, deren Deutung mit Hilfe der Vorstellung von der prinzipiellen Doppelnatur des Skelettmuskels bereits durch frühere Autoren versucht wurde oder noch versucht werden könnte. Ob z. B. der Doppelgipfel (Yeo und Cash (17), Graham Brown (18) u. a.), den der zuckende Froschmuskel schon unter normalsten Bedingungen aufzeichnet, zu ihnen gehört, möchte ich nicht entscheiden. Auch sei nur gestreift, daß sich Langley (19) bei seinen Nikotinversuchen am Muskel zu der Annahme zweier verschiedener „rezeptiver Substanzen" genötigt sah, deren eine tonische Kontraktionen, deren andere fibrilläre Zuckungen hervorrufen sollte.

Kaum eines Wortes bedarf der Hinweis, daß eine prinzipiell und allgemein dualistische Auffassung auch alle speziellen Unterscheidungen gleichen Sinnes in sich schließt. Die Eigenheiten, wie sie verschiedene Faserarten (flinke und langsame) oder verschiedene Muskelarten (weiße und rote) gegeneinander zeigen (vgl. die neuere Arbeit von Heinrich Fischer (20)), sind wohl durch Änderung des „Mischungsverhältnisses" der zwei supponierten Elementar-Mechanismen leicht zu erklären.

VI. Zur Theorie der Veratrinwirkung.

Auf Grund der dualistischen Auffassung wäre die Veratrinwirkung im wesentlichen etwa folgendermaßen zu formulieren: Das Gift ermöglicht die Aktion des zweiten Mechanismus unter Bedingungen, unter denen er sonst in Ruhe verharrt. Naturgemäß ist die Aktion bis zu einem gewissen Optimum um so stärker ausgesprochen, je höher die Giftdosis ist, wie oben

bereits betont wurde, und zwar scheint dies nicht nur für die Kraftentfaltung zu gelten, sondern auch für den zeitlichen Beginn nach einem Reiz. Ferner sind folgende Fesstellungen leicht zu begreifen: jene Aktion, die Veratrinkontraktur, tritt bei gegebener Giftdosis um so leichter ein, je höher die Temperatur ist, mindestens in dem Gebiet der subnormalen Temperaturen (Lamm (3)); sie kommt im Anfangsstadium um so leichter zum Vorschein, je geringer die Belastung ist; ihr Grad endlich ist ceteris paribus unterhalb des Maximums abhängig von der Stärke des Reizes (Mostinsky), was ja selbstverständlich ist, seitdem Keith Lucas (21) nachgewiesen hat, daß submaximale Reize nur einen Teil der vorhandenen Muskelfasern treffen. Interessant ist, daß auch mehrere Einzelreize, offenbar durch Summation, eine anfangs fehlende Veratrinkontraktur allmählich hervorrufen können (Lamm).

Höchst bemerkenswert und nicht ohne weiteres einleuchtend ist endlich die Abhängigkeit der Veratrinkontraktur von der vorherigen Ruhe des Muskels; proportional ihrer Dauer wächst in gewissen Grenzen die Kontraktur. Dies ist schwer anders zu deuten, als daß der einmal in Aktion getretene zweite Mechanismus des Muskels einer längeren Erholung (refraktären Phase) bedarf, um wieder anspruchsfähig zu werden. (Dazu stimmt die Beobachtung von Lamm (3, II), daß Sauerstoffabschluß die Höhe der Kontraktur stark erniedrigt.) Ganz unberührt davon bleibt der schnell zuckende Mechanismus, der während jener „refraktären Phase“ wie immer weiter arbeiten kann, dessen Zuckungen sich bekanntlich sogar auf eine anhaltende Kontraktur aufsetzen können.

Es könnte verlockend erscheinen, eine Deutung der Veratrinwirkung auch auf einer anderen Basis zu versuchen, indem man nämlich von der seit Fick (22) vielfach z. B. neuerdings von Bethe (23), Noyons und v. Uexküll (14), Pauli (13) geäußerten und begründeten Anschauung ausginge, daß die Erschlaffung des Muskels ein besonderer energetischer Vorgang ist. Jedoch müßte man dann einem Verkürzungsmechanismus einen zwiefachen Erschlaffungsmechanismus oder einen besonderen Sperr- und Entsperrapparat — kurz einen Dualismus irgend welcher Art — gegenüberstellen, um allen Erscheinungen des Veratrinmuskels gerecht zu werden; jedenfalls würde man an begrifflicher Einfachheit nichts gewinnen.

Freilich soll zugegeben werden, daß der dualistischen Auffassung auch manche Bedenken entgegenstehen. So muß es einstweilen völlig dunkel bleiben, wie die Verknüpfung der beiden supponierten Mechanismen im Normalzustande des Muskels zu denken wäre. Auch scheint es jener Auffassung geradezu zu widersprechen, daß

zuweilen auf der Höhe der Veratrinkurven rasch aufeinanderfolgende Verkürzungen und Verlängerungen zu sehen sind (Lamm (3)), denen Oszillationen des elektrischen Potentials bei Ableitung von der Muskeloberfläche entsprechen (Paul Hoffmann (4)). Beide Autoren stellen sich denn auch ganz und gar auf den Standpunkt, die zweite langsame Veratrinkontraktion sei keine Kontraktur, sondern ein „Tetanus", d. h. entstanden durch Verschmelzung vieler Einzelzuckungen. Methodisch ist zu bemerken, daß sie an isolierten, nicht curarisierten Muskeln arbeiteten, die bereits vor dem Versuch längere Zeit in Ringerscher Lösung gelegen hatten. Mir scheint der durchblutete, curarisierte Muskel ein einwandfreieres Objekt zu sein und zwar aus zwei Gründen. Einmal ist nach Florence Buchanans und Lamms eigenen Untersuchungen die Zusammensetzung der umgebenden Lösungen (z. B. Natrium-, Kalium- oder Kalziumüberschuß) von sehr wesentlichem Einfluß auf die Reaktion des Veratrinmuskels (wie auch schon des normalen!). Zweitens aber ist doch wohl schon durch v. Bezold (6), dessen Befunde mir durch Fick und Boehm nicht völlig entkräftet scheinen, und später sicher einwandfrei durch Garten (24) festgestellt worden, daß Veratrin auch auf den Nerven wirkt und zwar in einer prinzipiell ähnlichen Weise; es ist daher am curarisierten Muskel stets mit einer solchen komplizierenden Nervenveränderung zu rechnen. Endlich entsprechen die genannten Beobachtungen Lamms und Hoffmanns leichteren Vergiftungsgraden und ich muß auch hier wieder das Hauptgewicht auf die Erscheinungen im Grenzzustand legen; und in diesem fand auch Hoffmann in voller Übereinstimmung mit allen früheren Untersuchern (z. B. Garten (23)) absolute Ruhe der elektrischen Vorgänge nach Ablauf des ersten Stoßes; die Darlegungen, durch die er unter Festhaltung des Begriffs „oszillierender Tetanus" diese Tatsache zu erklären sucht, haben wohl wenig überzeugendes.

Daher glaube ich, daß die „dualistische" Hypothese zunächst die weitere Arbeit leiten darf; besonders aussichtsvoll im Interesse tieferen Eindringens in das Problem dürfte das Studium des Zustandes sein, wie es direkt nach Ablauf einer Veratrinkontraktur besteht, ferner Untersuchungen des Veratrinzustandes überhaupt an Muskeln möglichst verschiedener physiologischer Funktion. Die Anfänge, die in dieser Richtung durch Gregor (25) gemacht wurden, haben noch wenig durchsichtiges Material ergeben.

Literatur.

1. Robert Müller, Untersuchungen über die Muskelkontraktion. III. Die Zuckungsreihe des mit Veratrin vergifteten Muskels. Pflügers Archiv 125, 1908, S. 173.

2. Bottazzi, Über die Wirkung des Veratrins und anderer Stoffe auf die quergestreifte, atriale und glatte Muskulatur. Archiv f. (Anat. u.) Physiologie. 1901, S. 377.

3. Lamm, Untersuchungen über die Wirkung des Veratrins auf den quergestreiften Muskel. Zeitschrift f. Biologie 56, 1911. S. 223 u. 58, 1912. S. 37.

4. Paul Hoffmann, Über die Aktionsströme des mit Veratrin vergifteten Muskels. Ebenda 57, 1912. S. 1.

4. Fick und Boehm, Über die Wirkung des Veratrins auf die Muskelfaser. Verhandlungen der physiologisch-medizinischen Gesellschaft zu Würzburg 3, 1872. S. 198.

6. v. Bezold und Hirt, Über die physiologischen Wirkungen des essigsauren Veratrins. Untersuchungen aus dem physiologischen Laboratorium in Würzburg. 1, 1867. S. 173.

7. Mostinsky, Die Formgesetze der Veratrinkurve des Froschmuskels. Arch. f. experimentelle Pathologie und Physiologie 51, 1904. S. 310.

8. Boehm, Zwei kleine Apparate für Froschversuche. Arch. f. experimentelle Pathologie u. Pharmakologie 63, 1910. S. (156), 159.

9. Overend, Über den Einfluß des Curare und Veratrins auf die quergestreifte Muskulatur. (Ein Beitrag zur Muskelphysiologie). Archiv f. experimentelle Pathologie und Pharmakologie 26, 1890. S. 1.

10. Florence Buchanan, The efficiency of the contraction of veratrinised muscle. Journal of Physiology 25, 1899. S. 137.

11. Schenck, Untersuchungen über die Natur einiger Dauerkontraktionen des Muskels. Pflügers Archiv 61, 1895. S. (494), 505.

12. Wolfgang Pauli. Kolloidchemie der Muskelkontraktion. (Über den Zusammenhang von elektrischen, mechanischen und chemischen Vorgängen im Muskel). — Theodor Steinkopff, Dresden und Leipzig, 1912.

13. Grützner, Die glatten Muskeln. Ergebnisse der Physiologie 3, II. S. 12.

14. Noyons u. v. Uexküll, Die Härte der Muskeln. — Zeitschrift f. Biologie 56, 1911. S. 139.

15. Parnas, Energetik glatter Muskeln. — Pflügers Archiv 134, 1910, S. 441.

16. Cohnheim u. v. Uexküll, Die Dauerkontraktion der glatten Muskeln Zeitschr. f. physiol. Chemie 76, 1912. S. 314.

17. Yeo and Cash, On the relation between the active phases of contraction and the latent period of skeletal muscle. — Journal of Physiology 4, 1883. S. 198.

18. Graham Brown, Der Einfluß des Nervensystems auf die Form der Zuckungskurve des Froschgastrocnemius. — Pflügers Archiv 125, 1908. S. 491.

19. Langley, On the contraction of muscle chiefly in relation to the presence of receptive substances. III. — Journal of Physiology 37. 1908. S. 285, ferner: Heidelberger Physiologenkongreß 1907, zitiert nach Machens, Über den

Chemismus der Wirkung des Veratrins E. Merck auf die quergestreifte Muskulatur. — Inaugural-Diss. (vet.-med.), Gießen, 1908. S. 54—55.

20. Heinrich Fischer, Zur Physiologie der quergestreiften Muskeln der Säugetiere. Pflügers Archiv 125, 1908. S. 541.

21. Keith Lucas, The „all or none" contraction of the amphibian skeletal muscle fibre. Journal of Physiology 38, 1909. S. 113.

22. Fick. Myothermische Untersuchungen. — Wiesbaden, J. F. Bergmann, 1889. S. 88 ff.

23. Bethe, Die Dauerverkürzung der Muskeln. Pflügers Archiv 142, 1911. S. 291.

24. Garten, Über das elektromotorische Verhalten von Nerv und Muskel nach Veratrinvergiftung. Pflügers Archiv 77, 1899. S. 485.

25. Gregor, Über den Einfluß von Veratrin und Glycerin auf die Zuckungskurve funktionell verschiedener Muskeln. — Pflügers Archiv 101, 1904. S. 71.

Lebenslauf.

Ich, Erich Wöbbecke, wurde am 30. August 1887 als Sohn des Lehrers Karl Wöbbecke zu Polle a. d. Weser geboren. Nachdem ich den ersten Unterricht in der Volksschule meines Heimatortes und im Privatunterricht erhalten hatte, besuchte ich von Ostern 1900 ab das Herzogliche Gymnasium zu Holzminden, an dem ich Ostern 1907 die Reifeprüfung ablegte; danach widmete ich mich dem Studium der Medizin. Ich studierte während der ersten 3 Semester in Jena, dann während der nächsten beiden in Göttingen, wo ich im Herbst 1909 die ärztliche Vorprüfung bestand. In meinem 6. und 7. Semester studierte ich in München, um dann die letzten 3 Semester wieder in Göttingen zuzubringen. Am Ende des 10. Studiensemesters legte ich das ärztliche Staatsexamen ab. Seit dem 1. Juni 1912 bin ich im Henriettenstift zu Hannover als Medizinalpraktikant tätig.

Zum Schluß spreche ich Herrn Prof. Dr. Heubner für die Überweisung des Themas sowie die freundliche Unterstützung während der Bearbeitung meinen verbindlichen Dank aus.